

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EPO-BERLIN
23-07-2003

REC'D 11 AUG 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

PCT/EP03 6266

Aktenzeichen: 102 26 459.7

Anmeldetag: 13. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: Neurobiotec GmbH, Berlin/DE

Bezeichnung: Verwendung von Dopamin-Partialagonisten zur Behandlung des Restless Legs Syndroms

IPC: A 61 K 31/48

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky

Stephan Mainitz
Dipl.-Chem. · Patentanwalt

Hohenzollerndamm 10 · 10717 Berlin
Telefon (030) 882 74 31 · Fax (030) 882 32 77

Patentanwalt Stephan Mainitz · Hohenzollerndamm 10 · 10717 Berlin

Ihr Zeichen

Mein Zeichen

Berlin

02/101-P-81

13.06.2002

Titel: **Verwendung von Dopamin-Partialagonisten zur Behandlung
des Restless Legs Syndroms**

Anmelder: **Neurobiotec GmbH
Chausseestr. 94
10115 Berlin**

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dopamin-Partialagonisten und deren physiologisch verträglichen Salzen zur Behandlung des Restless Legs Syndroms.

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist eine neurologische Erkrankung meist der unteren Extremitäten mit einer Prävalenz von 9-15% der erwachsenen Bevölkerung (H. Benes, Sonderdruck aus „Der medizinische Sachverständige“, 2000, 96 Jahrgang, Heft 4, S. 120-124). Da die Symptomatik bevorzugt abends auftritt und es den Patienten häufig schwer fällt, die Symptome genauer zu beschreiben, ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der RLS-Patienten bisher fehlerhaft diagnostiziert wird. Bei ca. 10-15% der Patienten, die wegen Schlafstörungen einen Arzt aufsuchen, wird ursächlich RLS festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass das RLS eine häufig übersehene Ursache einer Insomnie bzw. einer erhöhten Tagesmüdigkeit ist.

Bei dem RLS handelt es sich um eine in jüngster Zeit häufiger beschriebene Erkrankung, die durch schwere Schlafstörungen, motorische Überaktivität, erhöhte Tagesmüdigkeit und eine allgemeine Reduzierung der Lebensqualität gekennzeichnet ist. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch unangenehme Mißempfindungen in den Beinen, die als „Kribbeln, Ziehen, Reißen, Brennen oder Schmerzen“ beschrieben werden und fast ausschließlich in Ruhe- und Entspannungssituationen auftreten. Diese Mißempfindungen sind verbunden mit einem nicht zu unterdrückenden Bewegungsdrang der Beine mit motorischer Unruhe, die die Betroffenen zwingt, ständig die Beine zu bewegen, zu massieren oder umherzulaufen. Charakteristisch ist eine vorübergehende Linderung oder Beseitigung der Beschwerden durch Bewegung. RLS tritt fast ausschließlich nachts auf, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Schlafqualität führt. Diese Krankheit tritt bevorzugt bei älteren Patienten auf, hier bei bis zu 10% der Population (H. Benes, Sonderdruck aus „Der medizinische Sachverständige“, 2000, 96 Jahrgang, Heft 4, S. 120-124). Die therapeutische Beeinflussbarkeit des RLS durch dopaminerge Substanzen erinnert sehr an die Parkinsonsche Erkrankung (Parkinson's disease PD), eine Erkrankung, die durch eine Dopamin-Verarmung der substantia nigra gekennzeichnet ist. Tatsächlich kann RLS in Folge von PD auftreten, in den meisten Fällen jedoch ist die Ursache unklar (idiopathisches RLS). In manchen Fällen kann RLS auch in Folge eines Eisenmangels, einer renalen Störung, eines Hypothyroidismus, einer rheumatoiden Erkrankung, eines Vitamin-B-

Mangels, einer diabetischen Erkrankung oder auch einer Reihe von anderen Erkrankungen auftreten.

Schwer betroffene Patienten wandern oft nächtelang umher und versuchen, durch physikalische Maßnahmen wie Duschen, Wickeln oder Massieren der Beine eine Linderung herbeizuführen. Gelingt es ihnen dann, einzuschlafen, ist der physiologische Schlafverlauf meist durch sog. periodische Beinbewegungen im Schlaf ("periodic leg movements during sleep" PMLS) erheblich gestört. Diese treten meist über lange Strecken der Nacht alle 20-40 Sekunden auf.

Darüber hinaus sind diese RLS-Patienten durch die oft erhebliche Tagesmüdigkeit mit schweren Störungen der Tagesbefindlichkeit nur eingeschränkt einsetzbar für Berufe mit hohen Anforderungen an die Vigilanz. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität führt bei nicht gegebener oder nicht ausreichender Therapierbarkeit mitunter bis hin zur Frühberentung.

Alleine diese Eigenschaften des RLS und die aus der dadurch bedingten Tagesmüdigkeit resultierenden Probleme veranschaulichen die Dimensionen des individuellen Leides wie auch des volkswirtschaftlichen Schadens.

Die Ursachen und Mechanismen dieser Erkrankung sind zum größten Teil bis heute nicht geklärt. Verschiedene neuropharmakologische Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass zentrale Transmitter- oder Rezeptorstörungen vor allem des dopaminergen/ noradrenergen Systems ätiopathologisch bei der Entstehung des RLS eine Rolle spielen. Im Mittelpunkt stehen dabei das endogene Opiat-System und möglicherweise andere Neurotransmittersysteme, die durch das dopaminerge System moduliert werden können. Als Auslöser des RLS wird eine gesteigerte Erregbarkeit mono- und polysynaptischer Reflexbögen auf der Ebene des Hirnstamms und des Rückenmarks angenommen, die zu retikulär gesteuerten Enthemmungsphänomenen im absteigenden retikulo-spinalen System führt und sowohl für die Parästhesien als auch für die motorischen Phänomene verantwortlich ist. Neuere funktionelle MRT-Untersuchungen bei RLS-Patienten weisen auf eine Beteiligung retikulärer, mittelliniennaher Strukturen bei motorischen Phänomenen

und auf eine Aktivitätserhöhung im Thalamus bei sensiblen Symptomen hin (Bucher et al., 1997, Ann Neurol., 41, 639-645).

Eine erfolgreiche Therapie des RLS wird dringend benötigt, zumal die im Stand der Technik bestehenden dopaminergen Therapien nur teilweise wirksam, und darüber hinaus mit unangenehmen Nebenwirkungen behaftet sind.

In einer Reihe klinischer Studien wurde die therapeutische Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe beim RLS untersucht. Zu dieser Stoffgruppe gehören Levo-DOPA, meist in Kombination mit einem DOPA-Decarboxylase-Hemmer, und Dopaminagonisten aus der Gruppe der Ergot-Alkaloide wie z.B. Bromocriptin und Pergolid sowie Dopaminagonisten aus der Gruppe der Nicht-Ergot-Alkaloide wie z.B. Pramipexol-Dihydrochlorid und Ropinirol-Dihydrochlorid. Darüber hinaus wurden Opiate wie Oxycodon und Propoxyphen, Benzodiazepine wie Clonazepam, Triazolam, Nitrazepam und Temazepam, Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Gabapentin sowie weitere Arzneimittel verschiedener Klassen wie z.B. Propanolol, Clonidin, Baclofen, Vitamine und Minerale getestet.

Als Hauptproblem bei der Therapie mit Levo-DOPA wurde eine Verstärkung der Symptomatik tagsüber sowie in den oberen Extremitäten gefunden. Levodopa zeigt eine kurze Effektivität, wenn es abends in einer Dosierung von 100 bis 600 mg peroral gegeben wird. Zwar wird es in der Regel gut vertragen, führt aber, aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit, nur im ersten Teil der Nacht zu einer Unterdrückung der Symptome. Eine chronische Behandlung mit Levodopa kann aufgrund von Rebound-Phänomenen zu der oben geschilderten Verschlechterung der Symptomatik führen.

Dopamin-Agonisten aus der Gruppe der Ergot-Alkaloide sind effektiver als Levo-DOPA, aber deren Eigenschaften in der chronischen Anwendung sind nicht so gut charakterisiert. Eine exakte Dosierung ist aufgrund eines sehr großen first-pass-Effektes schwierig. So erreichen z.B. nur 6% des peroral verabreichten Bromocriptins den systemischen Blutkreislauf. Darüber hinaus sind die interindividuellen wie auch intraindividuellen Schwankungen hinsichtlich des

Wirkungseintrittes wie auch der Wirkungsdauer sehr stark ausgeprägt. Ein großes Problem stellen die sehr langen Plasma-Halbwertszeiten wie auch die sehr variablen Wirkdauern dar, so beträgt diese von Cabergolin über 40 Stunden, und die von Pergolid über 27 Stunden. Mitunter führte die Verabreichung dieser dopaminergen Arzneimittel zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Konfusion, Angstzuständen, Unruhe, Halluzinationen, mentalen Veränderungen und Doppeltsehen, was teilweise zum Abbruch der Medikation führte.

Dopamin-Agonisten aus der Gruppe der Nicht-Ergot-Alkaloide zeigten ebenfalls teilweise Wirkungen. Pramipexol, welches eine hohe Affinität zu D2 und D3 Rezeptoren aufweist, führte bei einem Teil der Patienten zu einer fast völligen Unterdrückung der Symptomatik, die Behandlung ist aber häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation und Appetitlosigkeit verbunden, ferner mit Schwindel und Tagesmüdigkeit. Ropinirol zeigt geringere Nebenwirkungen, war aber auch weniger wirksam.

Arzneimittel aus der Gruppe der Opiate wie z.B. Oxycodon und Propoxyphen sowie aus der Gruppe der Benzodiazepine wie z.B. Clonazepam, Triazolam, Nitrazepam und Temazepam führten teilweise zu einem Rückgang der Symptomatik, können aber aufgrund der bekannten Problematik dieser Substanzgruppe wie Toleranz bzw. körperliche und psychische Abhängigkeit nur sehr eingeschränkt eingesetzt werden.

Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Gabapentin waren besonders effektiv in der Bekämpfung der schmerzhaften RLS-Symptomatik, während sie bei der Bekämpfung der restlichen, vor allem motorischen, RLS-Symptomatik nur eine geringe Wirksamkeit zeigten.

Die Pharmakotherapie der PD mit dopaminergen Arzneimitteln unterscheidet sich von der RLS-Therapie dadurch, daß bei der RLS-Therapie der Arzneistoff einmal täglich, bevorzugt abends verabreicht wird. Bei der Therapie der PD hingegen wird ein konstanter Wirkspiegel dieser Mittel angestrebt. Dieser Unterschied erklärt, warum bei der RLS-Therapie Toleranz gegen die typischen dopaminergen Nebenwirkungen in der Regel seltener beobachtet wird. Diese größeren

Schwankungen in den Blutplasmaspiegeln führen aber auch dazu, daß Nebenwirkungen wie z.B. Nausea, Emesis und orthostatische Beschwerden häufiger auftreten, eventuell jeden Abend. Sollten in der chronischen RLS-Therapie Toleranzerscheinungen in Bezug auf die Wirksamkeit auftreten, so muß die Frequenz der Anwendungen erhöht werden, was wiederum zu einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen führt.

In der PD-Therapie wird der Einsatz von Dopamin bzw. dopaminergen Substanzen zum Abend hin verringert, da bekannt ist, daß die Anwendung dopaminergischer Arzneistoffe zu einer Störung des Schlafverhaltens und Schlafprofils, und in der Folge zu einer Störung der REM-Phasen, zu Tagesmüdigkeit, zu Tag-Träumen und schließlich zu Halluzinationen führen kann. Da in der RLS-Therapie die dopaminergen Substanzen ausschließlich abends angewendet werden, kann dies vor allem bei Überdosierung zu einer enormen Störung des Schlafprofils führen. So konnte z.B. gezeigt werden daß die verhältnismäßig geringe Dosierung von 0.025 mg Lisurid i.m., abends verabreicht, zu einer signifikanten Störung des Schlafprofils in der ersten Hälfte der Nacht führte. Es ist naheliegend, daß diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Dopaminagonisten mit längerer Halbwertszeit noch stärker ausgeprägt sind. Infolge der sehr variablen Bioverfügbarkeit kommt es bei einem Teil der Patienten auch immer zu Überdosierungen während andere bei der gleichen Dosis unterdosiert sind. Zusammengefaßt bedeutet dies, daß die Verwendung von Dopamin-Agonisten in der RLS-Therapie sehr effektiv ist, aber auch eine ganze Reihe von Problemen wie einer erschwerten individuellen Dosisfindung mit möglicher Toleranz und Überdosierung aufwirft. Infolge dessen treten häufig, falls die Bioverfügbarkeit zu schnell einsetzt, Symptome wie Nausea, Emesis und orthostatischen Störungen auf und Schlafstörungen sowie Tagesmüdigkeit und kognitive Probleme, falls eine Überdosierung vorliegt. Es ist einleuchtend, daß der Versuch, diese unerwünschten Effekte durch Verminderung der eingesetzten Dosis zu reduzieren, meist zu einer Reduzierung des Therapieerfolges führt.

Ein Versuch, dies Problem zu lösen bestand darin, Dopamin-Agonisten wie z.B.

Lisurid transdermal, z.B. durch Anwendung eines Pflasters, zu verabreichen. Diese Form der Verabreichung führt jedoch nicht immer dazu, daß die unerwünschten Arzneimittelwirkungen vollständig unterdrückt werden, und hat durch eine längere Latenzphase den großen Nachteil, daß die Therapie in den Fällen, in denen die Symptomatik am frühen Abend einsetzt und dazu führt, daß die Patienten nicht einschlafen können, noch nicht wirksam ist.

Es ist Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel zur Behandlung von RLS bereitzustellen, welches die Symptomatik effektiv bekämpft und deutlich weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist als die aus dem Stand der Technik bekannten Arzneimittel.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

Dazu ist erfindungsgemäß die Verwendung von Tergurid (trans-Dihydrolisurid, N,N-Diethyl-N'-[8 α]-6-methylergolin-8-yl]-harnstoff), aber auch von cis-Dihydrolisurid, cis-trans-Dihydrolisurid und weiteren Terguridabkömmlingen wie beispielsweise 2-Chlor-Tergurid, 2-Chlor-Lisurid oder N1-Allyl-Tergurid, sowie anderen Dopaminpartialagonisten wie SDZ 208-912 oder Preclamol ((-)-3-PPP) als Arzneimittel zur Behandlung von RLS vorgesehen.

Als physiologisch verträgliche Salze kommen Salze der Dopaminpartialagonisten mit anorganischen und organischen Säuren infrage. Zur Salzbildung geeignet sind zum Beispiel Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Glucoheptansäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Maleinsäure usw.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Dopaminpartialagonisten und insbesondere Tergurid in der Therapie des RLS ausgesprochen effektiv sind und einen sehr schnellen Wirkungseintritt aufweisen, jedoch nicht die typischen Nebenwirkungen der anderen dopaminergen Substanzen wie Nausea, Emesis und orthostatischen Störungen hervorrief, und auch in hoher Dosierung keine negativen Eigenwirkungen auf das Schlafprofil aufweist.

Es wurde festgestellt, dass Tergurid bei einer Dosierung von 0,1 mg p.o., eine

Konzentration, die zur Bekämpfung des RLS ausreicht, bis hin zu einer Dosierung von 50 mg, was einer deutlichen Überdosierung entspricht, keinerlei Beeinträchtigungen des Schlafmusters, und vor allem keine Beeinträchtigung der REM-Phasen hervorrief. Bevorzugt wird eine Dosierung von 0,1 - 2,5 mg. In der Therapie des RLS wirkt Tergurid offensichtlich in höheren Dosierungen als partialer Agonist, wobei es speziell auf die RLS-Symptomatik als voller Agonist wirkt, auf die anderen intakten dopaminergen Regelkreise aber, die Emesis, die Orthostase und das Schlafprofil regeln, keinen oder nur einen leichten Effekt ausübt. Somit besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung mit Blick auf die Nebenwirkungen speziell zu verändern. Gleichzeitig aber tritt die erwünschte Wirkung sehr schnell ein, was sehr nützlich ist, falls die RLS-Symptomatik abends eintritt und dazu führt, dass der Patient nicht einschlafen kann. Schließlich kann, falls eine längere Wirkdauer gewünscht wird, die Dosis von 0,1 auf 0,25, 0,5, 1 mg oder noch höher gesteigert werden, ohne dass das Schlafprofil gestört wird.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass Tergurid auch in den Fällen, in denen es nach Abklingen der RLS-Symptomatik abgesetzt wurde, bei Neueintritt der Symptomatik wieder eingesetzt werden konnte. Dabei zeigte das eingesetzte Tergurid die gleiche Effektivität wie beim ersten Einsatz.

Tergurid zeigte eine vorzügliche Wirksamkeit bei der transdermalen Verabreichung. Aufgrund der speziellen Freisetzungskinetik von Tergurid war nur eine verhältnismäßig kleine Pflastergröße erforderlich, wobei diese vorzugsweise abends verabreicht wurde.

Schließlich kann bei einem Auftreten der Symptomatik während des Tages Tergurid auch tagsüber zusätzlich ohne Wirkungsverlust und ohne das Nebenwirkungsrisiko der vollen Dopaminagonisten verabreicht werden.

In Kontrast zu anderen dopaminergen Substanzen zeigt Tergurid eine positive Wirkung auf die Stimmung, die kognitiven Leistungen und die alltäglichen Aktivitäten des Patienten, was vermutlich auf die deutlich ausgeprägten $\alpha 2$ -adrenolytischen Eigenschaften dieser Substanz zurückzuführen ist. Die positive Wirkung von

Tergurid auf das Gesamtbefinden der Patienten bewirkt eine sehr gute Compliance des Patienten während der Therapie.

Diese $\alpha 2$ -adrenolytischen Eigenschaften führen auch zu einer Verbesserung der Situation der Patienten, die unter einer benignen Prostatahyperplasie leiden. Für die Patienten bedeutet dies eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität, da die Symptome der Dysurie und Polyurie vermindert werden.

Die erfindungsgemäße Anwendung ist auch für eine Dauerbehandlung geeignet, da keine körperliche oder psychische Abhängigkeit zu erwarten ist.

Alles in allem zeigt Tergurid eine große Effektivität bei der Behandlung des RLS, verbunden mit einer sehr guten Verträglichkeit.

Die erfindungsgemäße Verwendung von Dopaminpartialagonisten und insbesondere von Tergurid sowie dessen Derivaten erfolgt als Arzneimittel zur oralen, sublingualen, transdermalen, rektalen, topischen und parenteralen (z.B. intravenösen, subcutanen und intramuskulären) Applikation, die zusätzlich übliche Träger- und Hilfsstoffe aufweisen können. Als Zusatz- und Hilfsstoffe können beispielsweise Bindemittel, Füllstoffe, Tablettierhilfsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Benetzungsmittel, Emulgatoren, pH-Pufferzusätze, Suspensionshilfsmittel, nichtwässrige Hilfsstoffe und Konservierungsmittel verwendet werden. Zudem kann der Dopaminpartialagonist auch mit anderen Arzneistoffen kombiniert werden.

Ein Füllstoff kann beispielsweise aus Cellulose, Mannitol und Laktose ausgewählt sein. Als Lösungsvermittler können beispielsweise Stärke, Stärkederivate und Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. Vorteilhaft ist die Zugabe von EDTA zu einer Lösung des Wirkstoffs. Ein Emulgator kann aus Natriumlaurylsulfat, Lecitin, Sorbitan-monooleat und Gummi arabicum ausgewählt sein. Ein Suspensionshilfsmittel kann z.B. aus Sorbitol, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel und den hydrierten Speisefetten ausgewählt sein. Als nichtwässrige Hilfsstoffe kommen unter

anderem Mandelöl, Kokosnussöl, Glycerinester, Propylenglycol und Ethylalkohol in Betracht. Ein Konservierungsmittel kann aus Methyl-p-hydroxybenzoat, Ethyl-p-hydroxybenzoat, Bisulfit und Ascorbinsäure ausgewählt sein. Als Schmierstoff ist beispielsweise Magnesiumstearat verwendbar.

Die erfindungsgemäße Verabreichung des Arzneimittels kann in einer speziellen Depotform erfolgen, wie z.B. in Form einer kontrollierten Freisetzung des Wirkstoffs, eines therapeutischen Systems, einer anhaltenden Freisetzung, z.B. als transdermales Pflaster, einer stoßweisen Freisetzung einer verzögerten Freisetzung oder einer doppelten Freisetzung.

Die Dosierung des erfindungsgemäßen Arzneimittels ist u.a. von dem zu behandelnden Subjekt, der Stärke der Beschwerden und der Art der Verabreichung abhängig. Die effektive Dosis für die orale, sublinguale, transdermale, rektale, topische und parenterale Verabreichung beträgt bei der Verwendung von Tergurid 0,1 – 50,0 mg/Tag, vorzugsweise jedoch 0,1 – 2,5 mg/Tag.

Eine transdermale Applikation des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann mittels eines Pflasters erfolgen, das mit den pharmazeutisch üblichen Grundstoffen hergestellt wurde. Hierzu zählen Klebmassen, Gerüstsubstanzen sowie Hilfsstoffe. Zu den bevorzugten Gerüstsubstanzen zählen Naturkautschuk, Kunstkautschuk sowie Polymerisate von Acryl- und Methylacrylsäureestern. Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Harze und Kunststoffe als Klebrigmacher, pflanzliche Öle, flüssige Paraffine und Wachse als Weichmacher sowie Zinkoxid, Titaniumoxid, Kreide, Talk, Schwerspat und Kaolin als Füllstoffe. Durch Zusatz von Antioxidantien kann die Haltbarkeit des Pflasters verlängert werden. Bei Bedarf kann dem Pflaster ein pharmazeutisch üblicher Penetrationspromotor zugesetzt werden.

Eine orale Applikation kann beispielsweise in fester Form, als Tabletten, Kapseln, Granulationen, Pulver und Pastillen, oder in flüssiger Form, als wässrige Lösung, Suspension, Sirup oder lösbares Pulver erfolgen. Ebenso ist die Verabreichung in Form eines oralen Sprays möglich. Die Wirkstoffmenge pro oraler Applikationseinheit beträgt bei der Verwendung von Tergurid 0,1 – 5,0 mg,

vorzugsweise 0,5 mg.

Geeignet sind auch orale Retardformen die in üblicher Weise, z.B. durch Zugabe von hydrierten Fetten und Verarbeitung mit Harzbildnern und Lacken, erhalten werden, sowie sublinguale Applikationsformen.

Tropfen für die orale Applikation können durch wässrige Lösungen oder Suspensionen des Wirkstoffs in Ölen unter Zugabe von Geschmackskorrigentien und/oder Lösungsvermittlern hergestellt werden. In einer Tagesdosis von 3 x 10 Tropfen können bei der Verwendung von Tergurid beispielsweise 0,2 – 5 mg enthalten sein.

Eine parenterale Applikation kann in Form einer subcutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion erfolgen.

Für Injektionen kommen insbesondere wässrige, aber auch ölige Lösungen sowie Suspensionen infrage.

Zur Herstellung intramuskulärer Depotformen können die Wirkstoffe nach gängigen Methoden in Ölen suspendiert oder gelöst werden. Solche Depotformen enthalten bei der Verwendung von Tergurid etwa 0,5 – 50,0 mg Wirkstoff pro Applikationseinheit; der Wirkstoff wird über eine Zeit von 1 bis 10 Tagen freigegeben.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen in Form von Patientengeschichten näher erläutert.

Beispiel 1

Patient 1, männl., 62 Jahre alt, RLS seit 20 Jahren diagnostiziert, unter zahlreichen Therapieversuchen bisher kein Erfolg, zeigt unter einer Tagesdosis von 1,5 mg Tergurid oral hervorragende objektive und subjektive Wirksamkeit (RLS Scores,

Epworth Scale), jetzt unter Dauertherapie ohne Wirkungsverlust oder Notwendigkeit einer Dosiserhöhung, keine Nebenwirkungen.

Beispiel 2

Patient 2, weibl., 45 Jahre alt, familiäre Form der RLS seit 30 Jahren, bisherige Therapie mit Biperiden wenig wirksam, sehr deutliche Besserung unter 1 mg Tergurid oral, im Auslaßversuch sofort Verschlechterung, unter weiterer Therapie mit 0.5 mg Teilwirksamkeit, keine Nebenwirkungen; diese Patientin wurde im weiteren Verlauf auf Pergolid umgestellt und zeigte dabei keine Verschlechterung.

Beispiel 3

Patient 3, 76 Jahre alt, männl., seit 9 Jahren RLS bekannt, Magnesium, Carbamazepin, Zolpidem und Badekur nur mäßig erfolgreich, wird seit 3 Monaten mit sehr gutem Erfolg mit 1 mg Tergurid oral behandelt, keine Nebenwirkungen.

Schutzansprüche

1. Verwendung von Dopamin-Partialagonisten und deren physiologisch verträglichen Salzen zur Behandlung des Restless Legs Syndroms.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Dopamin-Partialagonisten aus folgender Gruppe ausgewählt werden:
 - Tergurid (trans-Dihydrolisurid),
 - cis-Dihydrolisurid
 - Dihydrolisurid (Racemat),
 - 2-Chlor-Tergurid,
 - 2-Chlor-Lisurid,
 - SDZ 208-912,
 - Preclamol ((-)-3-PPP),
 - N1-Allyl-Tergurid.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Tergurid in der Humanmedizin in einer Dosis von 0,1 - 50 mg/Tag appliziert wird.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Tergurid in der Humanmedizin in einer Dosis von 0,1 - 2,5 mg/Tag appliziert wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Dopamin-Partialagonist in Kombination mit weiteren Arzneistoffen verwendet wird.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Dopamin-Partialagonist als Arzneimittel zur oralen, sublingualen, transdermalen, rektalen, topischen und parenteralen (intravenösen, subcutanen und intramuskulären) Applikation verabreicht wird.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Tergurid alleine oder in Kombination mit galenischen Hilfsstoffen formuliert angewendet wird.

Zusammenfassung

Um ein Arzneimittel zur Behandlung des Restless Legs Syndroms bereitzustellen, welches die Symptomatik effektiv bekämpft, aber deutlich weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist als die aus dem Stand der Technik bekannten Arzneimittel, wird die Verwendung von Dopamin-Partialagonisten und deren physiologisch verträglichen Salzen vorgeschlagen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.